

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VYEPTI 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

VYEPTI 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### VYEPTI 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka koncentratu zawiera 100 mg eptinezumabu na ml.

### VYEPTI 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka koncentratu zawiera 300 mg eptinezumabu na 3 ml.

Eptinezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach drożdży *Pichia pastoris*.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 40,5 mg sorbitolu w każdym ml i 0,15 mg polisorbatu 80 w każdym ml koncentratu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat sterylne).

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do brązowawożółtego, o pH 5,5–6,1 i osmolalności 290–350 mOsm/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy VYEPTI jest wskazany w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których ataki migreny występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu migreny. Infuzję produktu leczniczego VYEPTI powinien zainicjować i nadzorować fachowy pracownik opieki zdrowotnej.

## Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 100 mg podawana w postaci infuzji dożyłnej co 12 tygodni. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dawki 300 mg podawanej w infuzji dożyłnej co 12 tygodni (patrz punkt 5.1).

Potrzebę zwiększania dawki należy ocenić w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zmieniając dawkowanie, pierwszą dawkę nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania.

Ogólne korzyści i celowość kontynuacji leczenia należy ocenić po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Wszelkie dalsze decyzje co do kontynuacji leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)*

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego VYEPTI u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę eptinezumabu.

#### *Zaburzenia czynności nerek/wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego VYEPTI u dzieci w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są obecnie dostępne.

Stosowanie produktu leczniczego VYEPTI u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie ma uzasadnienia w profilaktyce migreny.

## Sposób podawania

Produkt leczniczy VYEPTI jest przeznaczony do podawania dożylnego wyłącznie po rozcieńczeniu.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Po rozcieńczeniu podawać produkt leczniczy VYEPTI przez około 30 minut.

Lekarz prowadzący leczenie powinien obserwować lub monitorować pacjentów w trakcie i po infuzji zgodnie ze zwykłą praktyką kliniczną.

Nie należy podawać produktu leczniczego VYEPTI w postaci wstrzyknięcia bolusa.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

## Pacjenci z chorobami układu krążenia, neurologicznymi lub psychicznymi

Pacjenci z chorobami układu krążenia w wywiadzie (np. nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca) zostali wykluczeni z badań klinicznych (patrz punkt 5.1). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa u tych pacjentów. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak cukrzyca, choroby krążenia i hiperlipidemia.

Pacjenci z chorobami neurologicznymi w wywiadzie lub pacjenci z chorobami psychicznymi, które były niekontrolowane i(lub) nieleczone, zostali wykluczeni z badań klinicznych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa u tych pacjentów.

## Ciężka nadwrażliwość

Zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, które mogą wystąpić w ciągu kilku minut po infuzji. Większość reakcji nadwrażliwości wystąpiła podczas infuzji i nie była ciężka (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego VYEPTI i rozpocząć odpowiednie leczenie. Jeśli reakcja nadwrażliwości nie jest ciężka, kontynuacja leczenia produktem VYEPTI zależy od decyzji lekarza prowadzącego uwzględniającej stosunek korzyści do ryzyka dla danego pacjenta.

## Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy VYEPTI zawiera sorbitol (E420). Pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie wolno podawać tego produktu leczniczego, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Przed podaniem tego produktu leczniczego od każdego pacjenta należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący objawów HFI.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Eptinezumab nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450. Dlatego interakcje eptinezumabu z towarzyszącymi lekami będącymi substratami, induktorami lub inhibitorami enzymów cytochromu P450 są uważane za mało prawdopodobne.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania eptinezumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach z użyciem eptinezumabu nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzka IgG przekracza barierę łożyskową, z tego względu eptinezumab może być przenoszony z matki na rozwijający się płód.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego VYEPTI w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności eptinezumabu w mleku ludzkim, jego wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na laktację. Wiadomo, że ludzka IgG przenika do mleka matki przez pierwsze kilka dni po porodzie, a wkrótce potem jej stężenie spada do niskiego poziomu; w związku z tym nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie. Następnie można rozważyć stosowanie eptinezumabu w okresie karmienia piersią wyłącznie wówczas, gdy wymaga tego stan kliniczny.

## Płodność

Nie oceniano wpływu eptinezumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach z użyciem eptinezumabu nie wykazały wpływu na płodność samic ani samców (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy VYEPTI nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponad 2 000 pacjentów było leczonych produktem VYEPTI w badaniach klinicznych. Z tego około 1 000 pacjentów było poddanych ekspozycji przez 48 tygodni (cztery dawki). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli i nadwrażliwość. Większość reakcji nadwrażliwości wystąpiła podczas infuzji i nie były one ciężkie. Zdarzenia niepożądane związane z miejscem infuzji występowały rzadko i u podobnego odsetka pacjentów przyjmujących produkt leczniczy VYEPTI i placebo (< 2%) bez wyraźnego związku z dawką produktu VYEPTI. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z miejscem infuzji było występujące w tym miejscu wynaczynienie, co stwierdzono u < 1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy VYEPTI i placebo.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane z badań klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu (tabela 1) są klasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstości występowania oceniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowana nazwa reakcji niepożądanej	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosa i gardła	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości	Często
	Reakcja anafilaktyczna <sup>1</sup>	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja związana z infuzją	Często
	Zmęczenie	Często

<sup>1</sup> Nie zgłoszono w PROMISE 1 i PROMISE 2, ale zgłoszono w innych badaniach i po wprowadzeniu do obrotu.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zapalenie nosa i gardła*

Około 8% pacjentów otrzymujących 300 mg, 6% pacjentów otrzymujących 100 mg i 6% pacjentów otrzymujących placebo w badaniach PROMISE 1 i PROMISE 2 doświadczyło zapalenia nosa i gardła. Zapalenie nosa i gardła występowało najczęściej po pierwszej dawce produktu leczniczego VYEPTI w każdej dawce. Częstość występowania zmniejszyła się wyraźnie po kolejnych dawkach, a następnie utrzymywała na stałym poziomie.

#### *Reakcje nadwrażliwości i reakcje związane z infuzją*

Zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, które mogą wystąpić w ciągu kilku minut od rozpoczęcia infuzji (patrz punkt 4.4). Zgłaszane reakcje anafilaktyczne obejmowały objawy niedociśnienia i trudności w oddychaniu, doprowadzając do przerwania leczenia produktem leczniczym VYEPTI. Inne reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, zaczerwienienie twarzy, wysypka i świąd, zgłoszono u około 4% pacjentów

otrzymujących 300 mg, 3% pacjentów otrzymujących 100 mg i 1% pacjentów otrzymujących placebo w badaniach PROMISE 1 i PROMISE 2.

Inne objawy zgłaszane w związku z infuzją eptinezumabu obejmują objawy ze strony układu oddechowego (obrzęk błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, podrażnienie gardła, kaszel, kichanie, duszność) i zmęczenie (patrz poniżej). Większość z tych zdarzeń nie miała charakteru ciężkiego i była przemijająca.

#### *Zmęczenie*

Okolo 3% pacjentów otrzymujących eptinezumab i 2% pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo odczuwało zmęczenie. Zmęczenie występowało najczęściej w dniu pierwszej infuzji. Po pierwszym tygodniu i po kolejnych infuzjach zmęczenie zgłaszano rzadziej, a częstość była porównywalna z tą w przypadku placebo.

#### *Immunogenność*

W badaniach klinicznych PROMISE 1 (maks. 56 tygodni) i PROMISE 2 (maks. 32 tygodnie) częstość występowania przeciwciał przeciw eptinezumabowi w obu badaniach wynosiła 18% (105/579) i 20% (115/574) u pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg i 300 mg co 12 tygodni. W obu badaniach częstość występowania przeciwciał przeciw eptinezumabowi osiągnęła szczyt w tygodniu 24, a następnie wykazywała stały spadek nawet po kolejnym dawkowaniu co 12 tygodni. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących w obu badaniach wynosiła 8,3% (48/579) i 6,1% (35/574) odpowiednio dla grup leczonych dawkami 100 mg i 300 mg.

W otwartym badaniu PREVAIL (maks. 96 tygodni leczenia z zastosowaniem 300 mg produktu leczniczego VYEPTI co 12 tygodni) 18% (23/128) pacjentów wytworzyło przeciwciała przeciw eptinezumabowi z ogólną częstością występowania przeciwciał neutralizujących wynoszącą 7% (9/128). 5,3% pacjentów miało dodatni wynik ADA w tygodniu 48, 4% miało dodatni wynik ADA w tygodniu 72, a wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego, który został utracony dla potrzeb obserwacji, mieli ujemny wynik ADA w tygodniu 104 (ostatnia ocena w badaniu).

W badaniach klinicznych minimalne stężenia eptinezumabu w osoczu były niższe u pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciw eptinezumabowi. W badaniach klinicznych nie było dowodów na wpływ wytworzenia przeciwciał przeciw eptinezumabowi na skuteczność czy bezpieczeństwo.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

Dawki do 1 000 mg podawano dożylnie ludziom bez problemów z tolerancją ani klinicznie istotnych działań niepożądanych.

W razie przedawkowania pacjent powinien być leczony objawowo, a gdy potrzeba należy zastosować leczenie podtrzymujące.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, antagoniści peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP), kod ATC: N02CD05.

#### Mechanizm działania

Eptinezumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem immunoglobuliny G1 (IgG1), które wiąże się z postaciami  $\alpha$  i  $\beta$  ligandu ludzkiego peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP) z niskim powinowactwem pikomolarnym (odpowiednio 4 i 3 pM Kd). Eptinezumab zapobiega aktywacji receptorów CGRP, a tym samym kaskadzie zdarzeń fizjologicznych związanych z inicjacją ataków migreny.

Eptinezumab hamuje zapalenie neurogenne i rozszerzenie naczyń, w których pośredniczą  $\alpha$ - i  $\beta$ -CGRP.

Eptinezumab jest wysoce selektywny (> 100 000 razy w porównaniu z pokrewnymi neuropeptydami amyliną, kalcytoniną, adrenomeduliną i intermedyną).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt leczniczy VYEPTI (eptinezumab) oceniano pod kątem profilaktycznego leczenia migreny w dwóch głównych badaniach kontrolowanych placebo: PROMISE 1 przeprowadzono u pacjentów z migreną epizodyczną (n = 888), a PROMISE 2 u pacjentów z migreną przewlekłą (n = 1 072). Zakwalifikowani pacjenci mieli w wywiadzie migrenę (z aurą lub bez) występującą od co najmniej 12 miesięcy, zgodnie z kryteriami diagnostycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Bólu Głowy (ICHD-II lub III).

#### PROMISE 1: migrena epizodyczna

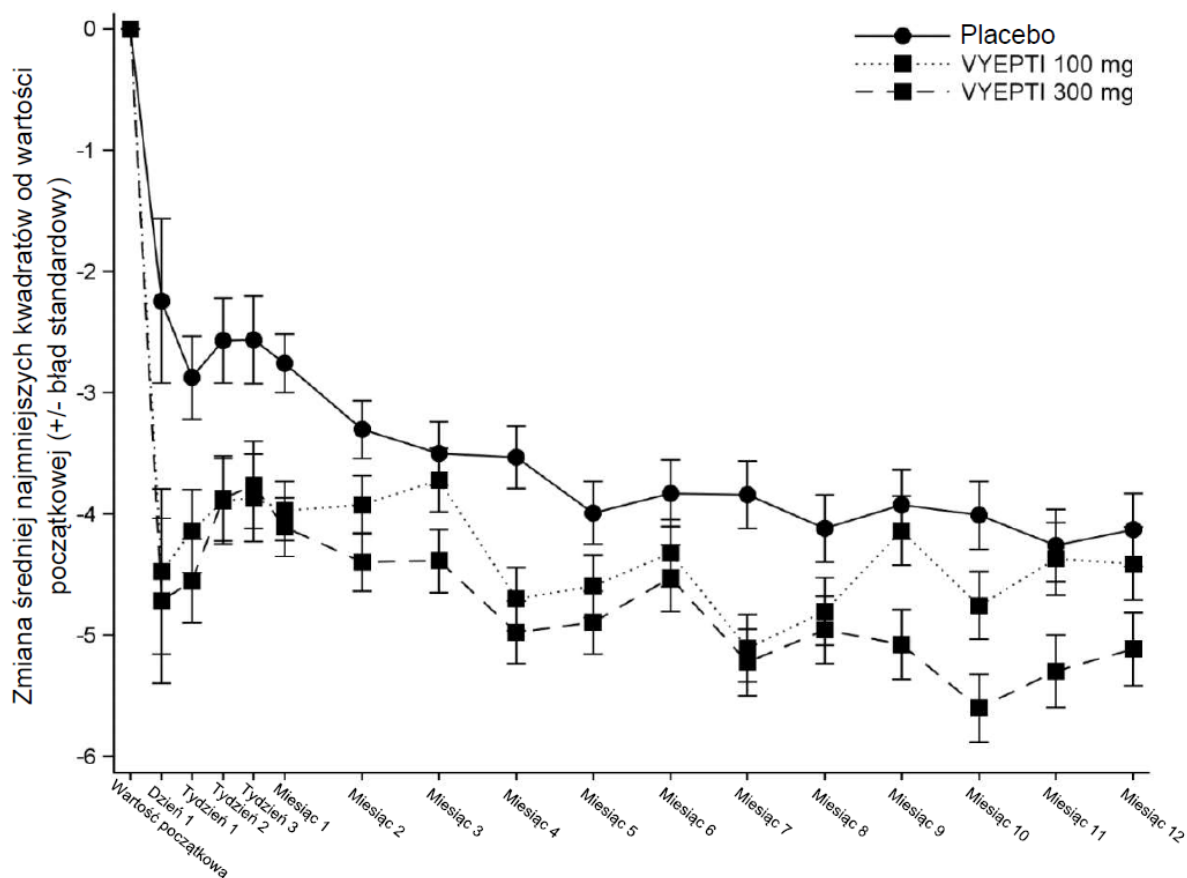
PROMISE 1 było badaniem prowadzonym w grupach równoległych z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego VYEPTI w zapobiegawczym leczeniu migreny epizodycznej u osób dorosłych. 665 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo (N = 222), 100 mg eptinezumabu (N = 221), lub 300 mg eptinezumabu (N = 222) co 12 tygodni przez 48 tygodni (4 infuzje). Migrenę epizodyczną zdefiniowano jako  $\geq 4$  i  $\leq 14$  dni z bólem głowy, z których co najmniej 4 musiały być dniami z migreną, w każdym 28-dniowym okresie w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i potwierdzone w okresie początkowym. Podczas badania pacjenci mogli jednocześnie przyjmować leki na ostrą migrenę lub bóle głowy, w tym specyficzne leki przeciwmigrenowe (tj. tryptany, pochodne ergotaminy). Regularne stosowanie (więcej niż 7 dni w miesiącu) innych metod leczenia w celu zapobiegania migrenie było niedozwolone.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była zmiana w stosunku do wartości początkowej średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) w ciągu tygodni 1–12. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek odpowiedzi na leczenie migreny  $\geq 50\%$  i  $\geq 75\%$  zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiągających co najmniej określone procentowe zmniejszenie liczby dni z migreną w ciągu tygodni 1–12,  $\geq 75\%$  wskaźnik odpowiedzi na migrenę w ciągu tygodni 1–4, a także odsetek pacjentów z migreną w dniu po podaniu pierwszej dawki (dzień 1).

Średni wiek pacjentów wynosił 40 lat (zakres: 18–71 lat), 84% stanowiły kobiety i 84% było rasy białej. Średnia liczba dni z migreną w miesiącu na początku badania wynosiła 8,6, a odsetek pacjentów z migreną w danym dniu wynosił 31%; obie wartości były podobne we wszystkich grupach terapeutycznych.

Zmniejszenie średniej liczby dni z migreną w miesiącu w porównaniu z placebo dla obu dawek obserwowano od pierwszego dnia po podaniu.

**Rysunek 1. Średnie zmiany w stosunku do wartości początkowych liczby dni z migreną w miesiącu w badaniu PROMISE 1**



VYEPTI = eptinezumab

W każdym punkcie czasowym w celu oszacowania średniej zmiany w stosunku do wartości początkowej zastosowano analizę kowariancji (ANCOVA) obejmującą leczenie i profilaktyczne stosowanie leków jako czynniki oraz wartości początkowe liczby dni z migreną jako ciągłą współzmienną.



**Tabela 2. Pierwszorzędowy i kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności w badaniu PROMISE 1 (migrena epizodyczna)**

	<b>VYEPTI 100 mg N = 221</b>	<b>VYEPTI 300 mg N = 222</b>	<b>Placebo N = 222</b>
<b>Dni z migreną w miesiącu (MMD) – tygodnie 1–12</b>			
Wartość początkowa	8,7	8,6	8,4
Średnia zmiana	-3,9	-4,3	-3,2
Różnica w porównaniu z placebo	-0,7	-1,1	
CI <sub>95%</sub>	(-1,3, -0,1)	(-1,7, -0,5)	
Wartość <i>p</i> w porównaniu z placebo	0,0182	0,0001	
<b>≥ 75% odpowiedzi na leczenie w MMD – tygodnie 1–4</b>			
Odpowiedzi na leczenie	30,8%	31,5%	20,3%
Różnica w porównaniu z placebo	10,5%	11,3%	
Wartość <i>p</i> w porównaniu z placebo	0,0112	0,0066	
<b>≥ 75% odpowiedzi na leczenie w MMD – tygodnie 1–12</b>			
Odpowiedzi na leczenie	22,2%	29,7%	16,2%
Różnica w porównaniu z placebo	6,0%	13,5%	
Wartość <i>p</i> w porównaniu z placebo	0,1126	0,0007	
<b>≥ 50% odpowiedzi na leczenie w MMD – tygodnie 1–12</b>			
Odpowiedzi na leczenie	49,8%	56,3%	37,4%
Różnica w porównaniu z placebo	12,4%	18,9%	
Wartość <i>p</i> w porównaniu z placebo	0,0085	0,0001	

PROMISE 2: migrena przewlekła

PROMISE 2 było globalnym badaniem prowadzonym w grupach równoległych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego VYEPTI w zapobieganiu migrenie przewlekłej u osób dorosłych. Łącznie 1 072 pacjentów zostało zrandomizowanych i otrzymywało: placebo (N = 366), 100 mg eptinezumabu (N = 356) lub 300 mg eptinezumabu (N = 350) co 12 tygodni przez 24 tygodnie (2 infuzje). Migrenę przewlekłą zdefiniowano jako ≥ 15 do ≤ 26 dni z bólem głowy, z czego ≥ 8 dni oceniono jako dni z migreną w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i potwierdzono w 28-dniowym okresie badań przesiewowych. W trakcie badania pacjenci otrzymywali doraźne lub zapobiegawcze leki na migrenę lub ból głowy w ustalonym, stabilnym schemacie (z wyjątkiem toksyny botulinowej A).

Łącznie do badanej populacji włączono 431 pacjentów (40%) z podwójnym rozpoznaniem przewlekłej migreny i bólu głowy z nadużywania leków (związanego z nadużywaniem tryptanów, ergotaminy lub złożonych leków przeciwbólowych > 10 dni/miesiąc, a także acetaminofenu, kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych ≥ 15 dni/miesiąc) potwierdzonym w okresie badań przesiewowych.

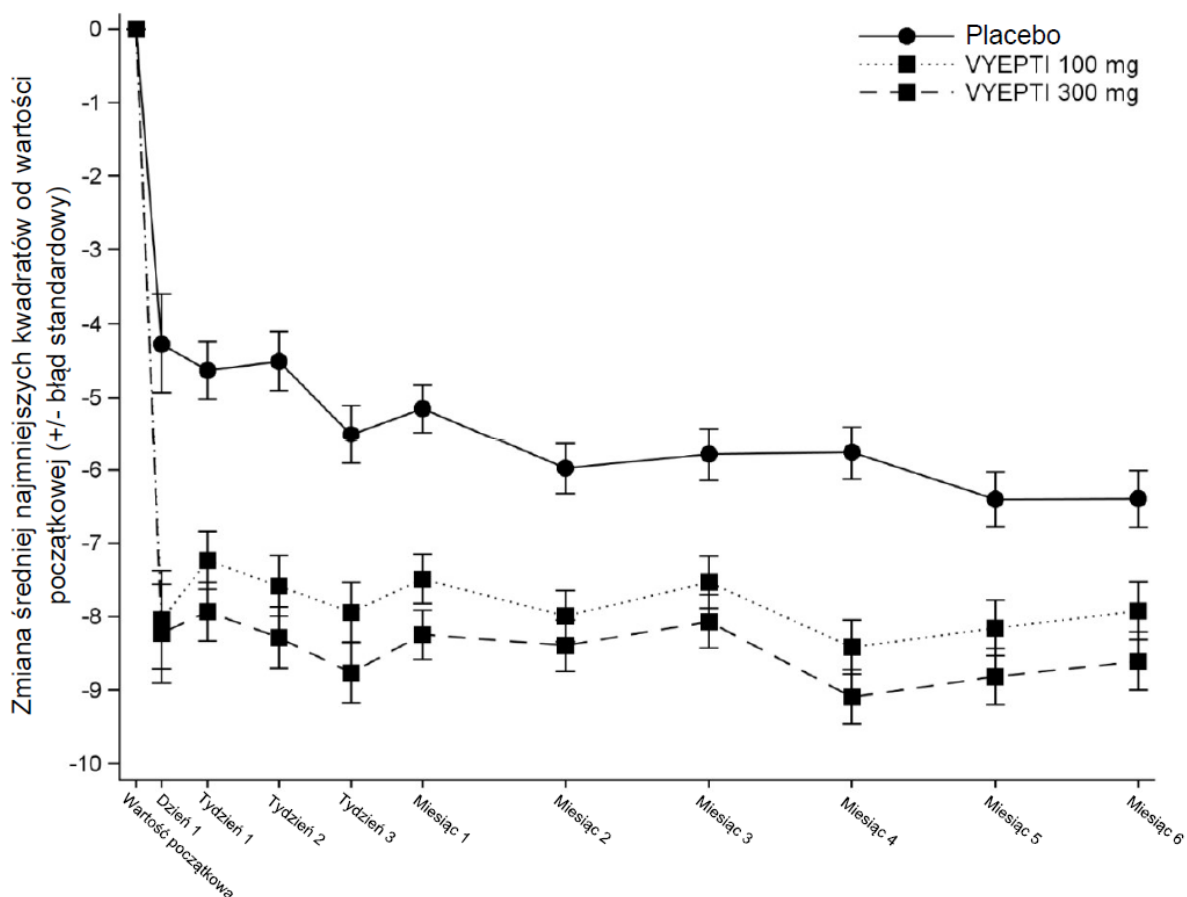
Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana w stosunku do wartości początkowej średniej MMD w ciągu tygodni 1–12. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek odpowiedzi na leczenie migreny ≥ 50% i ≥ 75% zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiągających określone procentowe zmniejszenie liczby dni z migreną w ciągu tygodni 1–12, ≥ 75% odpowiedzi na leczenie migreny w ciągu tygodni 1–4, odsetek pacjentów z migreną w dniu po podaniu dawki, zmniejszenie częstości występowania migreny od wartości początkowej do tygodnia 4, zmiana w stosunku do wartości początkowej całkowitego wyniku w badaniu Headache Impact Test (HIT-6) w tygodniu 12 (wyłącznie dawka 300 mg), a także zmiana w stosunku do wartości początkowej w dniach leczenia ostrej migreny w miesiącu, średnia z tygodni 1–12 (wyłącznie dawka 300 mg).

Średni wiek pacjentów wynosił 41 lat (zakres: 18–65 lat), 88% stanowiły kobiety, a 91% było rasy białej. Czterdzieści jeden procent pacjentów przyjmowało jednocześnie lek zapobiegawczy przeciw migrenie. Średnia liczba dni z migreną w miesiącu na początku badania wynosiła 16,1, a odsetek

pacjentów z migreną w danym dniu wynosił 57,6%; obie wartości były podobne we wszystkich grupach terapeutycznych.

Zmniejszenie średniej liczby dni z migreną w miesiącu w porównaniu z placebo dla obu dawek obserwowano od pierwszego dnia po podaniu.

**Rysunek 2. Średnie zmiany w stosunku do wartości początkowej liczby dni z migreną w miesiącu w badaniu PROMISE 2**



VYEPTI = eptinezumab

W każdym punkcie czasowym w celu oszacowania średniej zmiany w stosunku do wartości początkowej zastosowano analizę kowariancji (ANCOVA) obejmującą leczenie jako czynnik oraz wartości początkowe liczby dni z migreną jako ciągłą współzmienną.

**Tabela 3. Pierwszorzędowy i kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności w badaniu PROMISE 2 (migrena przewlekła)**

		<b>VYEPTI 100 mg N = 356</b>	<b>VYEPTI 300 mg N = 350</b>	<b>Placebo N = 366</b>
<b>Dni z migreną w miesiącu (MMD) – tygodnie 1–12</b>				
Wartość początkowa		16,1	16,1	16,2
Średnia zmiana		-7,7	-8,2	-5,6
Różnica w porównaniu z placebo		-2,0	-2,6	
CI <sub>95%</sub>		(-2,9, -1,2)	(-3,5, -1,7)	
Wartość <i>p</i> w porównaniu z placebo		< 0,0001	< 0,0001	
<b>≥ 75% odpowiedzi na leczenie w MMD – tygodnie 1–4</b>				
Odpowiedzi na leczenie		30,9%	36,9%	15,6%
Różnica w porównaniu z placebo		15,3%	21,3%	
Wartość <i>p</i> w porównaniu z placebo		< 0,0001	< 0,0001	
<b>≥ 75% odpowiedzi na leczenie w MMD – tygodnie 1–12</b>				
Odpowiedzi na leczenie		26,7%	33,1%	15,0%
Różnica w porównaniu z placebo		11,7%	18,1%	
Wartość <i>p</i> w porównaniu z placebo		0,0001	< 0,0001	
<b>≥ 50% odpowiedzi na leczenie w MMD – tygodnie 1–12</b>				
Odpowiedzi na leczenie		57,6%	61,4%	39,3%
Różnica w porównaniu z placebo		18,2%	22,1%	
Wartość <i>p</i> w porównaniu z placebo		< 0,0001	< 0,0001	
<b>Wynik HIT-6 – tydzień 12<sup>a</sup></b>				
Wartość początkowa		65,0	65,1	64,8
Średnia zmiana		-6,2	-7,3	-4,5
Różnica w porównaniu z placebo		-1,7	-2,9	
CI <sub>95%</sub>		(-2,8, -0,7)	(-3,9, -1,8)	
Wartość <i>p</i> w porównaniu z placebo		0,0010	< 0,0001	
<b>Dni w miesiącu z użyciem leków na ostrą migrenę – tygodnie 1–12<sup>a, b</sup></b>				
Wartość początkowa		6,6	6,7	6,2
Średnia zmiana		-3,3	-3,5	-1,9
Różnica w porównaniu z placebo		-1,2	-1,4	
CI <sub>95%</sub>		(-1,7, -0,7)	(-1,9, -0,9)	
Wartość <i>p</i> w porównaniu z placebo		< 0,0001	< 0,0001	

<sup>a</sup> Punkt końcowy w przypadku dawki 100 mg nie był wstępnie określonym kluczowym punktem końcowym.

<sup>b</sup> Wartością początkową była średnia w 28-dniowym okresie badań przesiewowych przed otrzymaniem leczenia.

#### *Pacjenci z rozpoznaniem bólu głowy z nadużywania leków*

U 431 (40%) pacjentów z rozpoznaniem bólu głowy z nadużywania leków (MOH) w badaniu PROMISE 2 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w MMD (tygodnie 1–12) przy dawce 100 mg produktu leczniczego VYEPTI wynosiła -8,4 dnia, przy dawce 300 mg produktu VYEPTI wynosiła -8,6 dnia, a przy placebo było to -5,4 dnia (średnia różnica w porównaniu z placebo wynosiła odpowiednio -3,0 dnia i -3,2 dnia przy dawkach 100 mg i 300 mg).

#### DELIVER: Wczesniejsze niepowodzenia w leczeniu zapobiegawczym migreny

Produkt leczniczy VYEPTI oceniano w badaniu dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa (DELIVER) u pacjentów z migreną epizodyczną (n = 484) i przewlekłą (n = 405), oraz z udokumentowanym niepowodzeniem dwóch do czterech klas wcześniejszego leczenia zapobiegawczego migreny. Badanie DELIVER obejmowało 24-tygodniowy okres leczenia kontrolowanego placebo metodą podwójnie ślepej próby i 48-tygodniowy długoterminowy okres

przedłużenia.

Badanie wykazało, że leczenie produktem leczniczym VYEPTI prowadziło do średniego zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) w tygodniach 1–12: -4,8 w grupie otrzymującej VYEPTI 100 mg i -5,3 w grupie otrzymującej VYEPTI 300 mg w porównaniu z -2,1 w grupie placebo, co odpowiada różnicy wobec placebo wynoszącej odpowiednio -2,7 dnia (95% CI: -3,4 do -2,0) i -3,2 dnia (95% CI: -3,9 do -2,5).

Badanie wykazało również, że zmniejszenie MMD o  $\geq 50\%$  w tygodniu 1-12 uzyskano u 42% badanych w grupie otrzymującej VYEPTI 100 mg i u 50% pacjentów w grupie otrzymującej VYEPTI 300 mg w porównaniu z 13% w grupie placebo. Zmniejszenie MMD o  $\geq 75\%$  w tygodniu 1–12 osiągnięto u 16% pacjentów w grupie otrzymującej VYEPTI 100 mg i 19% badanych w grupie otrzymującej VYEPTI 300 mg w porównaniu z 2% pacjentów w grupie placebo.

Wykazana skuteczność w okresie leczenia kontrolowanego placebo utrzymywała się przez okres do 72 tygodni leczenia produktem leczniczym VYEPTI w okresie przedłużenia.

Dane dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z profilem bezpieczeństwa produktu VYEPTI opisanym w punkcie 4.8.

#### RELIEF: Rozpoczęcie leczenia zapobiegawczego podczas ataku migreny

Produkt leczniczy VYEPTI oceniano w badaniu dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (RELIEF) u pacjentów z migreną występującą od 4 do 15 razy w miesiącu (n = 480). Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy VYEPTI lub placebo w ciągu 1–6 godzin od wystąpienia umiarkowanego do ciężkiego napadu migreny.

Badanie potwierdza, że leczenie produktem leczniczym VYEPTI rozpoczęte podczas umiarkowanego do ciężkiego napadu migreny statystycznie znacząco skraca czas do ustąpienia bólu głowy (p < 0,001; mediana czasu 4 godziny w porównaniu z 9 godzinami) i skutkuje ustąpieniem najbardziej uciążliwych objawów (p < 0,001; mediana czasu 2 godziny w porównaniu z 3 godzinami) w porównaniu z placebo u pacjentów kwalifikujących się do leczenia zapobiegawczego migreny. U większej liczby pacjentów z migreną leczonych produktem leczniczym VYEPTI stwierdzono również ustąpienie bólu głowy (24% w porównaniu z 12%) i brak najbardziej uciążliwych objawów (56% w porównaniu z 36%) po 2 godzinach w porównaniu z placebo (p < 0,001) oraz w ciągu pierwszych 24 godzin od wlewu, mniej pacjentów leczonych produktem leczniczym VYEPTI w porównaniu z placebo wymagało pilnego podania leku doraźnego (p < 0,001).

Dane dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego VYEPTI opisanym w punkcie 4.8.

#### PREVAIL: badanie długoterminowe

128 pacjentom z migreną przewlekłą podawano 300 mg produktu leczniczego VYEPTI co 12 tygodni w infuzji dożylniej przez maks. 96 tygodni. Celem pierwszorzędowym była ocena długoterminowego bezpieczeństwa po wielokrotnych dawkach produktu leczniczego VYEPTI. Cele drugorzędowe obejmowały charakterystykę profili PK i immunogenności produktu leczniczego VYEPTI (punkt 4.8) oraz ocenę efektu terapeutycznego produktu leczniczego VYEPTI na kilka wyników zgłaszanych przez pacjentów dotyczących migreny i jakości życia, w tym badania Headache Impact Test (HIT-6). Średni wiek pacjentów wynosił 41,5 roku (zakres: 18–65 lat), 85% stanowiły kobiety, 95% było rasy białej, a 36% przyjmowało jednocześnie lek zapobiegawczy przeciw migrenie. Średnia liczba dni z migreną podczas 28-dniowego okresu w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe wynosiła 14,1 dnia. Łącznie 100 pacjentów (78,1%) ukończyło badanie (tydzień 104). W punkcie początkowym pacjenci wykazywali ciężkie objawy, ze średnim całkowitym wynikiem HIT-6 wynoszącym 65. Średnia zmiana względem wartości początkowej w ciągu tygodnia 104 wynosiła -9,7 (p < 0,0001). Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilami bezpieczeństwa obserwowanymi w badaniach randomizowanych, kontrolowanych placebo, a trwały wpływ na wyniki istotne dla

pacjentów obserwowano nawet przez 96 tygodni.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego VYEPTI w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu prewencyjnym migreny (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Produkt leczniczy VYEPTI jest podawany dożylnie, dlatego jest w 100% biodostępny. Eptinezumab wykazuje liniową farmakokinetykę i ekspozycja wzrasta proporcjonalnie wraz z dawkami od 10 do 1 000 mg. Stan stacjonarny zostawał osiągnięty po pierwszej dawce podczas schematu dawkowania raz na 12 tygodni. Mediana czasu do maksymalnego stężenia ( $C_{max}$ ) wynosi 30 minut (koniec infuzji), a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 27 dni. Średnie wskaźniki akumulacji oparte na  $C_{max}$  i  $AUC_{0-tau}$  wynoszą odpowiednio 1,08 i 1,15.

### Wchłanianie

Produkt leczniczy VYEPTI jest podawany w infuzji dożylniej, dzięki czemu omija absorpcję pozanaczyniową i jest w 100% biodostępny. Medianę czasu osiągnięcia stężenia szczytowego osiągnięto pod koniec infuzji (30 minut).

### Dystrybucja

Centralna objętość dystrybucji (VC) eptinezumabu wynosiła około 3,7 litra.

### Metabolizm

Oczekuje się, że eptinezumab ulega rozkładowi przez enzymy proteolityczne do niewielkich peptydów i aminokwasów.

### Eliminacja

Pozorny klirens eptinezumabu wynosił 0,15 l/dobę, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił w przybliżeniu 27 dni.

### Szczególne grupy pacjentów

W analizie farmakokinetycznej populacji obejmującej 2 123 uczestników badano wpływ wieku, płci, pochodzenia etnicznego i masy ciała na farmakokinetykę eptinezumabu. Względem uczestnika o masie ciała wynoszącej 70 kg ustalona ekspozycja na eptinezumab uczestnika ważącego 190 kg była nawet 52% niższa, a u uczestnika o masie ciała 39 kg była nawet 50% wyższa. Na podstawie oceny ekspozycja–odpowiedź nie stwierdzono jednak wpływu masy ciała na skuteczność kliniczną. Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od masy ciała. Na farmakokinetykę eptinezumabu nie miały wpływu wiek (18–71), płeć ani rasa w oparciu o farmakokinetykę populacyjną. Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki.

### Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących zaburzeń czynności wątroby lub nerek w celu oceny wpływu tych zaburzeń na farmakokinetykę eptinezumabu. Analiza farmakokinetyki populacyjnej zintegrowanych danych z badań klinicznych produktu leczniczego VYEPTI nie wykazała żadnych różnic u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, które wymagałyby dostosowania dawki. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksyczności młodzieńczej oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

#### Genotoksyczność i rakotwórczość

Jest mało prawdopodobne, aby eptinezumab wchodził w bezpośrednią interakcję z DNA lub innym materiałem chromosomalnym, dlatego uznano, że oceny potencjalnej genotoksyczności nie są konieczne i ich nie przeprowadzono.

Ponieważ na podstawie oceny obszernej literatury dotyczącej hamowania CGRP nie zidentyfikowano ryzyka rakotwórczości, a w długoterminowych badaniach na małpach nie zaobserwowano żadnych objawów proliferacji związanych z eptinezumabem, uznano, że badania rakotwórczości nie są konieczne i ich nie przeprowadzono.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sorbitol (E420)  
L-histydyna  
L-histydyny chlorowodorek jednowodny  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji z produktu VYEPTI (produkt leczniczy VYEPTI i 0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań) należy podać w ciągu 8 godzin (patrz punkt 6.6).

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać ani nie wstrząsać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy VYEPTI należy zużyć w ciągu 7 dni, pod warunkiem przechowywania w oryginalnym opakowaniu w temperaturze pokojowej (do 25 °C), lub wyrzucić. Jeżeli produkt jest przechowywany w wyższej temperaturze lub przez dłuższy czas, trzeba go wyrzucić.

Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji z produktu VYEPTI (produkt leczniczy VYEPTI i 0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań) można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C) lub w lodówce w temperaturze 2 °C – 8 °C. Po rozcieńczeniu produkt leczniczy VYEPTI roztwór do infuzji

należy podać w infuzji w ciągu 8 godzin.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 4 ml z korkiem z gumy chlorobutylovej. Korek fiolki jest wykonany bez lateksu naturalnego.

### VYEPTI 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt leczniczy VYEPTI 100 mg jest dostępny w opakowaniach po 1 i 3 fiolki do jednorazowego użytku.

### VYEPTI 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt leczniczy VYEPTI 300 mg jest dostępny w opakowaniu po 1 fiolce do jednorazowego użytku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Ten produkt leczniczy wymaga rozcieńczenia przed podaniem. Rozcieńczenie powinno być przygotowane przez fachowy personel medyczny z zachowaniem zasad aseptyki, aby zapewnić sterylność przygotowanego roztworu do infuzji.

Produkt leczniczy nie zawiera konserwantów i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku, a wszelkie jego niewykorzystane resztki należy usunąć.

Przed rozcieńczeniem produkt leczniczy (koncentrat w fiolkach) należy skontrolować wzrokowo; nie używać, jeśli koncentrat zawiera widoczne cząstki stałe, jest mętny lub przebarwiony (inny niż przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do brązowawożółtego).

Zarówno w przypadku dawki 100 mg, jak i 300 mg, do przygotowania roztworu do infuzji z produktu leczniczego VYEPTI należy użyć woreczka zawierającego 100 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, jak opisano poniżej. Do przygotowania roztworu do infuzji z produktu leczniczego VYEPTI nie można używać żadnych innych rozcieńczalników dożylnych ani objętości.

Należy delikatnie odwrócić roztwór do infuzji z produktu VYEPTI do całkowitego wymieszania. Nie wstrząsać.

Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji z produktu VYEPTI należy podać w ciągu 8 godzin. W tym czasie roztwór do infuzji z produktu VYEPTI można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C) lub w lodówce w temperaturze 2 °C – 8 °C. W przypadku przechowywania w temperaturze 2 °C – 8 °C roztwór do infuzji z produktu VYEPTI należy przed infuzją ogrzać do temperatury pokojowej. NIE ZAMRAŻAĆ.

### Produkt leczniczy VYEPTI w dawce 100 mg

Aby przygotować roztwór do infuzji z produktu VYEPTI, należy pobrać 1,0 ml produktu VYEPTI z jednej 100 mg fiolki do jednorazowego użytku za pomocą jałowej igły i strzykawki. Wstrzyknąć 1,0 ml (100 mg) koncentratu do woreczka zawierającego 100 ml 0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań.

## Produkt leczniczy VYEPTI w dawce 300 mg

Aby przygotować roztwór do infuzji z produktu VYEPTI, należy pobrać po 1,0 ml produktu VYEPTI z trzech 100 mg fiolek do jednorazowego użytku lub 3,0 ml produktu VYEPTI z jednej 300 mg fiołki do jednorazowego użytku za pomocą jałowej igły i strzykawki. Wstrzyknąć uzyskane 3,0 ml (300 mg) koncentratu do woreczka zawierającego 100 ml 0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań.

### Instrukcje dotyczące podawania infuzji

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać, jeśli płyn zawiera widoczne cząstki stałe, jest mętny lub przebarwiony.

Podawać w infuzji produkt VYEPTI w dawce 100 mg lub w dawce 300 mg zgodnie z zaleceniami po rozcieńczeniu zawartości fiołki w 100 ml 0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań przez około 30 minut. Użyć zestawu do infuzji dożyłnej z wbudowanym lub dodatkowym filtrem 0,2 lub 0,22 µm. Po zakończeniu infuzji przepłukać linię żylną 20 ml 0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań.

Nie należy podawać produktu leczniczego VYEPTI w postaci wstrzyknięcia bolusa.

Żadne inne leki nie powinny być podawane przez zestaw do infuzji ani mieszane z produktem leczniczym VYEPTI.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dania

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1599/001  
EU/1/21/1599/002  
EU/1/21/1599/003

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 stycznia 2022

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.



